

Klinisch-pharmakologische Anforderungen

Autor(en): **Preisig, R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

Band (Jahr): **29 (1973)**

PDF erstellt am: **21.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307937>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Klinisch-pharmakologische Anforderungen

R. PREISIG

Am 10. Oktober 1972 waren es genau 10 Jahre her, dass die sogenannten «Kefauver-Harris Drug Amendments» in den USA in Kraft traten. Durch diese Amendments wurden Prüfung und Beurteilung von Arzneimitteln grundlegend beeinflusst. Die Gesetzgebung war zwar seit 1959 aufgrund der spektakulären Kefauver-Hearings in Vorbereitung. Sie wurde aber durch die Thalidomid-Tragödie anfangs der 60er Jahre zweifellos stark gefördert und vermutlich auch im Inhalt besonders geprägt. Wie dem auch sei, die heutige Auffassung über *Prüfung* und *Beurteilung* von Medikamenten basiert weitgehend auf dem Kerninhalt dieser Amendments.

Ich habe mir deshalb erlaubt, die darin enthaltenen, für diese Ausführungen wesentlichen Aspekte zusammenzufassen (Tab. 1) [1].

Zunächst ist ersichtlich, dass die Verkaufszulassung von Arzneimitteln vom Nachweis der «safety» und «effectiveness» bei gegebener Indikation abhängig gemacht wird. Zum zweiten nimmt die Behörde direkten Einfluss auf Planung und Durchführung klinischer Prüfungen, indem sie Verteilung und Gebrauch von Medikamenten überwacht.

Punkte 3–5 enthalten weitere Bestimmungen, die die Kontrolle von neu zum Verkauf zugelassenen Medikamenten, die Überwachung der Fachreklame und die Etablierung der Fabrikationskontrolle zum Ziele haben.

Im ersten Teil dieser Darstellung soll auf die *klinische Prüfung* von Arzneimitteln eingegangen werden. Der Rahmen dafür wurde auf Grund der Kefauver-Harris Amendments in den folgenden Jahren festgelegt. Er kann

Tabelle 1

Kerninhalt der «Kefauver-Harris Drug Amendments» (10. Okt. 1962)

-
1. Ein neues Medikament muss von der FDA als «safe» und «effective» bei gegebener Indikation beurteilt werden, bevor es in den Handel kommt.
 2. Die FDA überwacht Verteilung und Gebrauch von Medikamenten, die sich in klinischer Prüfung befinden (sogenanntes IND-Verfahren).
 3. Neue Medikamente werden nach Verkaufszulassung durch die FDA weiter überwacht.
 4. Die Fachreklame wird den FDA-Vorschriften unterstellt.
 5. Verschiedene Aspekte der Herstellungskontrolle werden definiert.
-

Tabelle 2
Prüfung eines Medikaments am Menschen

<i>Phase I</i> (Periode der Vorsicht)	Pharmakokinetik Metabolismus Verträglichkeit Sicherer Dosisbereich <i>Hauptfrage:</i> Wirkung des (gesunden) Körpers auf das Medikament
<i>Phase II</i> (Periode des Optimismus)	Wirkung und Wirkungsmechanismus Optimale Dosierung Potentielle Toxizität Drug Interaction <i>Hauptfrage:</i> Wirkung des Medikaments auf den kranken Körper
<i>Phase III</i> (Periode der Unschuld)	Verträglichkeit Unerwünschte Wirkung Praktische Anwendung Dosierungsformen <i>Hauptfrage:</i> Unerwünschte Wirkungen

heute als weltweit akzeptiert gelten. Unter dem Titel «Principles for the Clinical Evaluation of Drugs» wurden diese Richtlinien kürzlich von einer unter der Ägide der WHO zusammengerufenen Expertengruppe bestätigt [2]. Gemäss diesen Richtlinien soll die klinische Prüfung von Arzneimitteln in drei Phasen erfolgen, die im folgenden kurz charakterisiert sind.

In einer *ersten Phase* (Tab. 2) muss das Präparat durch kompetente Untersucher mit grösster Vorsicht an einer beschränkten Zahl von Versuchspersonen hinsichtlich Verträglichkeit, Absorption, Ausscheidung und wenn möglich Metabolismus charakterisiert werden. Diese Studien werden öfters an gesunden Probanden durchgeführt, wobei allerdings ethische Gesichtspunkte strenge Berücksichtigung finden sollen [3]. Je nach Wirkung des Präparats sind bereits in dieser ersten Phase pharmakodynamische Studien möglich und wünschbar. Das Hauptziel bleibt aber doch, das Verhalten des Pharmakons unter dem Einfluss des menschlichen Körpers zu studieren.

Sind diese Untersuchungen abgeschlossen – und erst dann –, soll die Abklärung der potentiellen therapeutischen Anwendung des Medikaments in Angriff genommen werden. In dieser *zweiten Phase* (Tab. 2) gilt es einmal mehr, durch kompetente Wissenschaftler jene Grundlagen über Wirkung, optimale Dosierung und potentielle Toxizität erarbeiten zu lassen, die für die Planung von Studien an einem grösseren Krankengut notwendig sind. Zu diesem Zeitpunkt ist Optimismus berechtigt.

Die *dritte Phase* (Tab. 2) ist schliesslich dazu bestimmt, dem Präparat mit Hinsicht auf das Verhältnis erwünschter zu unerwünschter Wirkungen einen vorläufigen Platz im therapeutischen Armamentarium zuzuordnen. Dass

dies wenn immer möglich im Vergleich zu bereits «akzeptierten» Therapien bzw. Plazebos geschehen sollte, ist heute Selbstverständlichkeit. Die Bezeichnung «Unschuldperiode» soll ein Hinweis dafür sein, dass potentiell gefährliche «adverse effects», weil selten, allenfalls erst viel später – d. h. wenn das Präparat schon längere Zeit im Handel ist – zum Vorschein kommen können.

Wenn auch die geschilderten Untersuchungsanforderungen je nach Verwendungszweck des Präparates flexibel gehandhabt werden müssen, so ist doch die grosse Linie recht gut definiert; dies um so mehr, als ich behaupten möchte, dass auch die meisten Verantwortlichen in der pharmazeutischen Industrie das eben gezeigte Rahmenprogramm als unbedingt notwendig erachten.

Leider aber zeigt sich, dass in praxi zu oft noch sogenannte «klinische Prüfungen» durchgeführt und ihre Ergebnisse sogar zur Publikation akzeptiert werden, ohne dass diesen Richtlinien entsprochen worden wäre. Dafür mag es verschiedene Gründe geben; zwei davon seien kurz erwähnt. Es betrifft dies einerseits die Frage der *Kompetenz* der Untersucher. Auch heute noch setzen Ärzte ohne besondere Ausbildung (z. B. ohne die präklinischen Unterlagen beurteilen zu können) ihre Patienten den potentiellen Gefahren der Prüfung eines noch wenig studierten Präparats aus. Ein zweiter Grund – eng verknüpft mit dem genannten – liegt im *Besitzstand- und Prestigedenken*. Die Gründung klinisch-pharmakologischer Abteilungen bleibt so lange ein Lippenbekenntnis für die Notwendigkeit kompetenter Arzneimitteluntersuchungen, als der Zugang zu Patienten erschwert oder verunmöglicht wird. Auch hiezu liegen eindeutige Empfehlungen einer WHO-Expertengruppe vor [4].

Im zweiten Teil dieser Ausführungen will ich zur *Beurteilung klinisch-pharmakologischer Unterlagen* von Arzneimitteln Stellung nehmen. Ist die Prüfung von Medikamenten meist internationale Zusammenarbeit vieler Untersuchergruppen, so ist deren Beurteilung in der Schweiz einer Instanz, nämlich der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS), übertragen. In ihrem Schosse obliegt diese Tätigkeit einem Begutachtungskollegium, welches sich auf das (kürzlich revidierte) Regulativ und entsprechende Richtlinien stützen kann. Diese Begutachtungsrichtlinien, die ständig den neuesten Erkenntnissen angepasst werden, entsprechen im wesentlichen dem Kerninhalt der Kefauver-Harris Drug Amendments. Immerhin bestehen zwei grundsätzliche Unterschiede:

1. Die Beurteilung klinisch-pharmakologischer Belege erfolgt nur retrospektiv. Ob auch die IKS inskünftig ein «Investigational-New-Drug»-Verfahren einführen muss, wird von verschiedenen Faktoren – nicht zuletzt auch von den europäischen Tendenzen auf diesem Sektor – abhängen. Ich selbst würde eine solche Entwicklung nicht befürworten, da die klinische Medikamentprüfung nicht primär als juristisches, sondern als medizinisch-wissenschaftliches Problem anzusehen ist.

2. Die IKS hat keine gesetzliche Grundlage für die Überwachung der

Tabelle 3
Applikationsdauer als Kriterium der Indikationseinteilung

	Einmalige Applikation	Kurzzeitige Applikation (Tage, Wochen)	Langzeitige Applikation (Monate, Jahre)
Beispiele	Diagnostikum	Virusinfektion Askarideninfektion	Primär chron. Polyarthrit Essentielle Hypertonie
Besondere Anforderungen	Dokumentation der Sicherheit	Dokumentation der Wirksamkeit Unerwünschte Wirkungen nicht gefährlicher als Erkrankung	Dokumentation der Langzeitwirkung Gezielte Verträglichkeitsuntersuchungen an grosser Patientenzahl Vergleichende Untersuchungen mit etablierter Behandlung

Arzneimittel-Fachreklame. Es ist zu hoffen, dass der von der Schweizer Pharma-Industrie aufgestellte Kodex [5] tatsächlich zu einem wirksamen Kontrollinstrument ausgebaut wird; dann dürften sich behördliche Massnahmen erübrigen.

Auch im Rahmen der IKS sind «Safety» und «Effectiveness» Grundlagen der klinisch-pharmakologischen Beurteilung von Medikamenten. Anders ausgedrückt, muss ein Präparat dem Verhältnis «Risk»/«Benefit» bei gegebener Indikation gerecht werden. Es sei mir im folgenden gestattet, auf diese Trilogie, nämlich Indikation, Risk und Benefit einzugehen und einige der damit verbundenen Probleme zu skizzieren.

Aus der Sicht des Begutachters haben die *Indikationen*, besonders wenn nach Morbidität und Mortalität beurteilt, ein grosses Gewicht. Es muss wohl kaum betont werden, dass bei einer letalen Erkrankung – wie z. B. akuter Leukämie – das für die Arzneimittelbehandlung tragbare Risiko relativ hoch eingeschätzt werden darf.

Ausser diesem Gesichtspunkt kann auch die Applikationsdauer von Medikamenten als Basis einer Klassifizierung von Indikationen herbeigezogen werden (Tab. 3). Dabei ist es möglich, arbiträr zwischen einmaliger, kurz- und langfristiger Verabreichung zu unterscheiden. Zwischen Kurz- und Langzeitapplikation finden sich natürlich Übergänge. Aus dieser Zusammenstellung soll aber hervorgehen, dass die Anforderungen für Belege mit der Zeitdauer der Medikamentverabreichung zunehmen.

Wenden wir uns nun dem Risk/Benefit-Verhältnis zu. Hier steht der Nachweis der *Wirksamkeit* eines Präparats im Vordergrund. Mit wenigen Ausnahmen – wie z. B. dann, wenn bei einem wohldefinierten Krankheitsbild objektive Kriterien zur Beurteilung des Therapieerfolges vorliegen –,

Tabelle 4
Grundlagen des «controlled»* Experiments

1. Verminderung des Vorurteils in der Zuteilung von Patienten oder Behandlungen: <i>Randomisierung</i> («bias in allocation»)	
Vergleichsgruppe	Behandlungsgruppe
2. Verminderung des Vorurteils in der Beurteilung des Therapieerfolges: <i>Plazebo</i> («bias in evaluation»)	

* control = a standard of comparison used to check the inferences deduced from an experiment by application of the Method of Difference (New English Dictionary).

muss im allgemeinen das «controlled experiment» Grundlage der Registrierung sein (Tab. 4).

Da der Begriff «controlled» mit dem Deutschen «kontrolliert» nicht übereinstimmt, habe ich mir erlaubt, an die Definition gemäss «New English Dictionary» [6] zu erinnern. Die Zusammenstellung ist im übrigen ein Versuch, die wichtigsten Aspekte, nämlich 1. Behandelte Gruppe – Vergleichsgruppe, 2. Verhinderung des «bias in allocation» durch Zufallsverteilung, 3. Verhinderung des «bias in evaluation» durch Verwendung des Plazebo, zusammenzufassen.

Dazu kurz einige Erklärungen. Das Prinzip der Zufallsverteilung geht darauf hinaus, jene Variablen, die nicht zur Fragestellung des Versuchs gehören, weitgehend zu eliminieren. Vernachlässigung dieses Prinzips kann bedeuten, dass wir, ohne es zu wollen, z. B. die schwerer Kranken hauptsächlich der Behandlungsgruppe, die leichter Kranken der Kontrollgruppe zuweisen, dies besonders dann, wenn wir von der Wirkung des neuen Medikaments überzeugt sind. Daraus kann aber ein Vorurteil zuungunsten des geprüften Medikaments resultieren.

Dasselbe gilt für den «bias in evaluation». Die meisten Kranken wollen gesund werden, und die behandelnden Ärzte wollen gute Therapieresultate vorweisen. Dieser sehr nützliche Enthusiasmus soll nicht etwa gebrochen, sondern im doppeltblinden Plazeboversuch auf beide Untersuchungsgruppen möglichst gleichmässig verteilt werden.

Es besteht wenig Zweifel, dass Begriffe wie «Plazebo» und «doppelt blind» heute zu Schlagworten geworden sind. Ohne ihre Verwendung ist die Publikation einer Arzneimitteluntersuchung fast nicht mehr denkbar. Der Begutachter klinischer Prüfungen sieht sich deshalb mehr und mehr mit Publikationen konfrontiert, die zwar mit der Magie des «doppelt blinden» operieren, aber z. B. in der Fragestellung ein Zeugnis des Unverstandes ablegen. So begegnet man immer wieder Studien, die ohne vorherige Etablierung der Dosis-Wirkung-Beziehung eine ungenügende Menge des Arzneimittels erproben und damit letztlich versuchen, eine irrelevante Frage zu beantworten. Der Nachweis einer Wirksamkeit ist dann undiskutabel, wenn der Effekt

Tabelle 5
Leber und Arzneimittel

Gebiet	Kenntnis	Gesamtresultat
Arzneimittel	wenig	} Voltaire-Gradient
Normale Leberfunktion	weniger	
Lebererkrankung	am wenigsten	

wohldefiniert und genau messbar ist. Ich erinnere nur etwa an Diuretika. Demgegenüber steht aber ein weites Gebiet der Medizin, das diagnostisch unscharf abgegrenzt ist. Hier stellt sich oft das Problem, was mit einem Arzneimittel geschehen soll, für dessen Wirkung höchstens Hinweise, aber keine Beweise vorliegen. Zu dieser Gruppe von Medikamenten gehören unter anderem viele althergebrachte, sogenannte Volksheilmittel.

Bevor wir solche Präparate einfach ablehnen – eben weil eine Wirkung nicht streng wissenschaftlich nachgewiesen werden kann –, möchte ich vorschlagen, wenigstens zwei Aspekte zu überdenken: *Einerseits* ist es doch immer möglich, dass der fehlende Wirksamkeitsnachweis auf einem Mangel an genügend empfindlichen, klinischen Messmethoden beruht. Wie wollen Sie messen, ob sich der Patient einfach etwas besser oder etwas weniger gut fühlt? *Andererseits* ist zu bedenken, dass der Nachweis eines Effekts primär durch die Indikation bestimmt sein kann. So ist die Wirkung bestimmter Vitamine bei entsprechenden Vitaminmangelkrankheiten über alle Zweifel erhaben. Demgegenüber steht die Tatsache, dass riesige Mengen von Vitaminen verschrieben und konsumiert werden, ohne dass eine präzise Indikation vorliegen würde.

Ich bin der festen Überzeugung, dass wir für diesen Typus von Präparaten eine grosszügige Einstellung bewahren und zu einem vernünftigen Urteil kommen müssen. Dies unter der Voraussetzung, dass das Medikament als «safe» erwiesen ist und dass es für die ihm zugeordneten Indikationen höchstens als «Adjuvans» angepriesen wird.

Als letzter Punkt im Risk/Benefit-Verhältnis möchte ich noch kurz auf die Frage unerwünschter Wirkungen eingehen. Wir alle wissen, dass uns die Erfassung von «adverse effects» immer noch vor unlösbare Probleme stellt. In diesem Zusammenhang ist wohl ein Zitat von VOLTAIRE am Platz, der gesagt haben soll: «Ärzte verabreichen Medikamente, über die sie wenig wissen, in den menschlichen Körper, über den sie noch weniger wissen, um Krankheiten zu heilen, von denen sie gar nichts wissen.»

Auf die Leber übertragen (Tab. 5) – ein häufiger Manifestationsort unerwünschter Medikamentwirkungen –, lässt sich das Gefälle von Wenig- bis Nichtwissen besonders deutlich zeigen. Man könnte deshalb von einem «Voltaire-Gradienten» sprechen. Tatsächlich verstehen wir auch heute noch nicht, warum Pharmaka in der gesunden Leber zu intrahepatischer Cholo-

stase führen, geschweige denn, wie sie allenfalls die kranke Leber beeinflussen. Gerade dieses Nichtwissen und die Unkenntnis der pathophysiologischen Zusammenhänge zwingen uns, die Suche nach unerwünschten Wirkungen umfassender zu gestalten. Als Begutachter ist man deshalb, soll das Risiko einigermaßen vernünftig abgeschätzt werden, auf entsprechend ausführliche Unterlagen angewiesen.

Zum Schluss seien noch einige Bemerkungen prinzipieller Natur angeführt. Die bisherigen Ausführungen sind von der Tatsache ausgegangen, *dass jede Arzneimittelbehandlung ein Eingriff ist, der ein kalkuliertes Risiko darstellt*; Arzt und Patient sind angesprochen, denn beide müssen gewillt sein, dieses Risiko zu tragen.

Die immer wieder gehörte Idee, man könne durch weitergehende behördliche Vorschriften bezüglich pharmakologischer, toxikologischer und klinischer Untersuchungen die Industrie dazu bringen, hochwirksame, absolut spezifische und unschädliche Präparate zu entwickeln, diese Vorstellung ist deshalb nicht haltbar, weil 1. die Wirkung eines Pharmakons von der Dosis abhängt und z. B. ein Spektrum von keinem über einen maximalen zum entgegengesetzten Effekt zeigen kann; 2. die zu behandelnden Patienten als Individuen in der Natur und im Ausmass ihrer Erkrankung ein unglaublich heterogenes Kollektiv darstellen; 3. die Ärzte ohne jede Einschränkung alle Medikamente anwenden können, gleichgültig ob sie dafür qualifiziert sind oder nicht; 4., last but not least, die Medizin eine experimentelle Wissenschaft darstellt, die nur durch relativ wenige quantifizierbare Grössen charakterisiert werden kann und deshalb weiterhin auf «trial and error» angewiesen ist.

Dies sind auch die Gründe, warum ich die Überzeugung vertrete, dass die klinisch-pharmakologische Untersuchung und die Begutachtung eines Medikaments niemals an ein starres Schema adaptiert werden können. Denn nur, wenn wir die Schemen den zu untersuchenden Präparaten anpassen, können wir verhindern, dass Arzneimittelvorschriften zum Hemmschuh pharmako-therapeutischen Fortschritts werden.

Zusammenfassung

Die heutigen Vorstellungen über klinisch-pharmakologische Prüfung und Beurteilung von Arzneimitteln basieren auf den 1962 in USA erlassenen gesetzlichen Bestimmungen («Kefauver-Harris Drug Amendments»). Während sich die Untersuchungen von Medikamenten am Menschen auf international anerkannte Richtlinien stützen, ist die Beurteilung der Resultate von Arzneimittelstudien nationalen Gremien überlassen. Für das Begutachtungskollegium der in der Schweiz zuständigen «Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel» (IKS) sind «safety» und «effectiveness» von Medikamenten die wesentlichen Grundlagen der Beurteilung. Dabei ist es notwendig, für jedes Medikament das Verhältnis von «Risk»/«Benefit» bei gegebener Indikation abzuschätzen.

Trotz der für Prüfung und Beurteilung von Arzneimitteln bestehenden genauen Vorschriften müssen sich Arzt und Patient bewusst sein, dass jede Arzneibehandlung einen Eingriff mit kalkuliertem Risiko darstellt. Eine grosszügige Handhabung dieser Vorschriften ist für althergebrachte «Volksheilmittel» angezeigt, sofern deren «safety» als erwiesen angesehen werden kann. Die Vorstellung, dass durch weitergehende behördliche Massnahmen die Entwicklung absolut spezifischer, hochwirksamer und unschädlicher Präparate erzwungen werden könne, lässt sich medizinisch nicht begründen.

Résumé

C'est sur les articles de loi émis en 1962 en USA («Kefauver-Harris Drug Amendments») que se basent les directives actuelles pour l'examen clinique et pharmacologique des médicaments et son appréciation. Mais, tandis que l'essai de médicaments sur l'homme est réglé par des directives internationalement reconnues, l'appréciation des résultats d'examens des médicaments dépend de commissions nationales. Pour la commission d'experts suisse, qui est l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM), les principaux facteurs qui importent dans leur décision sont la sécurité «safety» et l'efficacité «effectiveness» des médicaments. Il est toutefois nécessaire de déterminer chaque fois le rapport risque/action bénéfique de chaque médicament pour l'indication donnée.

Il faut cependant que le médecin et le malade soient conscients que, malgré les règlements émis pour l'examen et l'appréciation des médicaments, chaque traitement avec des drogues est une intervention avec un risque calculé. Pour les médicaments dits populaires et utilisés de longue date il est indiqué d'appliquer ces directives avec une grande tolérance, pour autant que leur «safety» puisse être considérée comme acquise. Du point de vue médical rien ne permet de supposer que par des mesures administratives plus poussées l'on puisse favoriser le développement de médicaments plus spécifiques, plus efficaces et encore plus inoffensifs.

Riassunto

Le concezioni odierne sulle prove clinico-farmacologiche delle sostanze medicinali si basano su prescrizioni giuridiche emanate nel 1962 negli Stati Uniti di America («Kefauver-Harris Drug Amendments»). Mentre le prove di un farmaco sull'uomo si fanno in base a direttive internazionalmente riconosciute, l'apprezzamento dei risultati ottenuti dagli studi farmacologici è lasciato a delle autorità nazionali. I criteri di base essenziali dell'Ufficio intercantonale di controllo dei medicamenti (UICM) sono «safety» e «effectiveness» del medicinale in questione. È necessario per questo conoscere di ogni sostanza medicinale e per una sua indicazione specifica, il rapporto rischio/beneficio.

Malgrado le prescrizioni ben definite per le prove e la valutazione dei

medicamenti, medico e paziente devono essere coscienti che ogni trattamento farmacologico rappresenta un atto comportante un rischio calcolato. Una interpretazione generosa di queste prescrizioni è indicata per quel che concerne certe «sostanze medicinali popolari» tradizionali, premesso che la loro «safety» possa venir considerata come dimostrata. L'idea che lo sviluppo di preparati farmaceutici assolutamente specifici, ad azione potente e non nocivi, possa essere ottenuto grazie alle misure delle autorità costituite, non ha fondamento dal punto di vista medico.

Summary

The present concepts of clinical-pharmacological testing and evaluation of drugs are based on the legal requirements laid down in the USA in 1962 (Kefauver-Harris Drug Amendments). While the testing of drugs on humans is based on internationally recognised principles, the evaluation of the results of drug studies is left to national authorities. For the competent body in Switzerland of the «Internationale Kontrollstelle für Heilmittel» (IKS) – i.e. the intercantonal centre of control for drugs – the basic criteria for judging drugs are “safety” and “effectiveness”. It is necessary for each drug to evaluate the relationship risk/benefit for the indication given.

In spite of the guidelines defined for the testing and evaluation of drugs, both doctor and patient must be aware that every drug represents a calculated risk. A generous interpretation of the regulations is appropriate for well-established «family medicines» in so far as their safety can be regarded as proved. The belief that, by means of regulations, it is possible to develop absolutely specific, effective and innocuous preparations, cannot be medically confirmed.

1. «Proving New Drugs», S. 63. B. Z. Taber. Geron-X, Inc., Los Altos 1969.
2. Principles for the Clinical Evaluation of Drugs. Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser. No. 403, 1969.
3. Proceedings of the First Dear Lodge Conference on Clinical Pharmacology. Clin. Pharmacol. Ther. 13, 769–840 (1972).
4. Pharmacologie Clinique; Contenu, Organisation, Enseignement. Rapport d'un Groupe d'Etude de l'OMS. Org. Mond. Santé, Sér. Rapp. Techn. Nr. 446, 1970.
5. Gentlemen Agreement for pharmazeutische Fachinformation der Schweizerischen Heilmittelindustrie. Schweiz. Ärztezg. 38, 1087–1090 (1970).
6. New English Dictionary 1893, zit. nach LASAGNA L., in: Drugs in our Society (hrsg. von P. TALALAY). The Johns Hopkins Press, Baltimore 1964.

Adresse des Autors: Prof. Dr. R. Preisig, Direktor des Instituts für Klinische Pharmakologie, Friedbühlstrasse 49, CH-3008 Bern.